



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

Síndrome de Prader Willi

Prader Willi Syndrome

Autora

Verónica Gómez García

Directora

Dra. Gloria Bueno Lozano

Unidad de Endocrinología Pediátrica

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Facultad de Medicina de Zaragoza

Curso 6º Grado Medicina. 2010-2016

ÍNDICE

ANEXO ABREVIATURAS	
RESUMEN. ABSTRACT.....	
1. INTRODUCCIÓN	1
2. CASO CLÍNICO.....	2
3. GENÉTICA	6
3.1. Correlación Genotipo-Fenotipo	7
4. CLÍNICA.....	9
4.1. Características Clínicas	9
4.2. Evolución por edades	11
4.3. Crecimiento y Neurodesarrollo	13
4.4. Lenguaje	14
4.5. Capacidades Cognitivas. Escolarización	14
4.6. Conducta	14
5. DIAGNÓSTICO.....	15
5.1. Diagnóstico Genético	15
5.2. Consejo Genético	17
6. TRATAMIENTO.....	18
6.1. Hormona de Crecimiento	18
6.1.1. Composición corporal	19
6.1.2. Crecimiento	19
6.1.3. Perímetro cefálico	19
6.1.4. Escoliosis	19
6.1.5. Trastornos respiratorios del sueño	20
6.1.6. Valoraciones previas al tratamiento	20

6.1.7.	Seguimiento y controles.....	21
6.1.8.	Tratamiento con GH en la edad adulta	21
6.2.	Problemas de Alimentación y Obesidad	21
6.3.	Hipotonía.....	22
6.4.	Hipogonadismo	22
6.5.	Diabetes.....	23
6.6.	Otros problemas médicos	24
6.7.	Lenguaje y Habla	25
6.8.	Trastornos Psiquiátricos y Conductuales	25
6.9.	Anestesia	25
7.	INVESTIGACIÓN Y FUTURO.....	26
7.1.	Hallazgos en la Resonancia Magnética y Síndrome de Prader Willi	26
7.2.	Tratamientos en Investigación.....	26
8.	SEGUIMIENTO	27
9.	DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO	31
10.	CONCLUSIONES	36
11.	BIBLIOGRAFÍA.....	38

ANEXO ABREVIATURAS

BIPAP	Sistema de bipresión positiva
CI	Cociente intelectual
CIR	Crecimiento intrauterino retardado
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
DI	Defecto de impronta
DU	Disomía uniparental
EO	Edad ósea
FISH	Hibridación in situ por fluorescencia
FSH	Hormona foliculoestimulante
GH	Hormona de crecimiento
HBP	Herencia biparental
HCG	Gonadotropina coriónica humana
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico
IGFBP-3	Proteína transportadora del factor de crecimiento insulínico
IMC	Índice de masa corporal
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LH	Hormona luteinizante
SAOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SPW	Síndrome de Prader Willi
TDA	Trastorno por déficit de atención
TEA	Trastorno del espectro autista
TSH	Hormona estimulante de tiroides

RESUMEN

El Síndrome de Prader Willi (SPW) es un trastorno genético originado por la pérdida o inactivación de genes de expresión paterna incluidos en la región 15q11-q13. Existen diferentes causas genéticas: deleción de la región 15q11-q13 de origen paterno (70% de los casos), disomía uniparental materna (20-25% de los casos) y defecto de impronta (1-3% de los casos). Las manifestaciones clínicas cambian con la edad. En la infancia se caracteriza por hipotonía, dificultades para la alimentación, retraso en el desarrollo e hipoplasia genital. A medida que el individuo se hace mayor, otras características tales como talla baja, búsqueda de alimento, obesidad, discapacidad cognitiva y problemas de conducta se hacen evidentes. El SPW es la causa de obesidad genética más frecuente. Ésta y sus complicaciones son la principal causa de morbimortalidad. Ante toda hipotonía neonatal, debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial el SPW ya que el diagnóstico precoz permite al paciente beneficiarse de una intervención multidisciplinar que disminuye la incidencia de complicaciones y mejora la calidad de vida.

Se presenta un caso con diagnóstico de Prader Willi y se discuten los aspectos fundamentales de su evolución clínica y tratamiento.

Palabras clave: Síndrome de Prader Willi, trastorno genético, hipotonía neonatal, obesidad, disfunción hipotalámica, hormona de crecimiento.

ABSTRACT

The Prader Willi Syndrome (PWS) is a genetic disorder caused by the loss or the inactivation of parental genes of the 15q11-q13 region. There are different genetic causes: paternal 15q11-q13 deletion (70% of cases), maternal uniparental disomy (20-25% of cases) and imprinting defect (1-3% of cases). Clinical manifestations change with age. In infancy, is characterized by hypotonia, feeding difficulties, development delay and genital hypoplasia. As the individual ages, other features such as short stature, food seeking, obesity, cognitive disability and behavioral problems become evident. PWS is the most frequent genetic cause of obesity. This and its complications are the main cause of morbidity and mortality. It should be included in the differential diagnosis in any case of neonatal hypotonia because early diagnosis allows the patient for getting benefit from a multidisciplinary intervention that reduces the incidence of complications and improves quality of life.

It is presented a case with Prader Willi diagnosis, while the fundamental aspects of its clinical course and treatment are discussed.

Keywords: Prader Willi syndrome, genetic disorder, neonatal hypotonia, obesity, hypothalamic dysfunction, growth hormone.

1. INTRODUCCIÓN

Se ha señalado que, probablemente, la primera descripción de un caso de Síndrome de Prader Willi fue realizada en 1887 por el británico J.L.Down. Era el caso de una mujer con retraso mental, talla baja, hipogonadismo y obesidad, al que denominó “*polisarcia*” (término griego que significa mucha carne). Dicho síndrome cumplía los criterios diagnósticos actuales.

El Síndrome de Prader Willi fue descrito por primera vez en 1956 por los doctores Prader, Labhart y Willi. En los años siguientes, los avances en la genética permitieron definir el mecanismo implicado en su aparición destacando así los estudios de Ledbetter (1981), Butler y Palmer (1983) y Nicholls (1989) quienes relacionaron la aparición del mismo con deleciones en una región concreta del brazo largo del cromosoma 15 procedente del padre. En 1993, Holm, tras un estudio multicéntrico, publicó los criterios para su diagnóstico.

Algunos sinónimos son: Síndrome de Labhart Willi, Síndrome de Prader-Labhart-Willi-Fancone, Síndrome HHHO (hipotonía, hipomentalidad, hipogonadismo y obesidad) o Síndrome de distrofia hipogenital con tendencia a la diabetes.

El síndrome de Prader Willi (SPW) es un trastorno genético que ocurre de forma esporádica en uno de cada 10.000-25.000 recién nacidos vivos y afecta a ambos sexos por igual sin diferencias entre grupos étnicos. Cursa con una clínica multisistémica compleja que varía con la edad, secundaria, en gran parte, a una disfunción hipotalámica. Estos pacientes se caracterizan por presentar una hipotonía significativa en el periodo neonatal con dificultad para la alimentación. En la infancia y adolescencia desarrollan una hiperfagia compulsiva que conduce a una obesidad mórbida, retraso mental, alteraciones del comportamiento y de la conducta, déficit de hormona de crecimiento e hipogonadismo.

El Síndrome de Prader Willi es considerado la causa más frecuente de obesidad genética siendo ésta y sus complicaciones las principales causas de morbilidad en estos pacientes.¹

A propósito de un caso clínico, el presente trabajo pretende revisar los aspectos genéticos y clínicos característicos de la enfermedad así como las estrategias diagnósticas y de tratamiento más importantes y discutirlos en relación a nuestro paciente.

2. CASO CLÍNICO

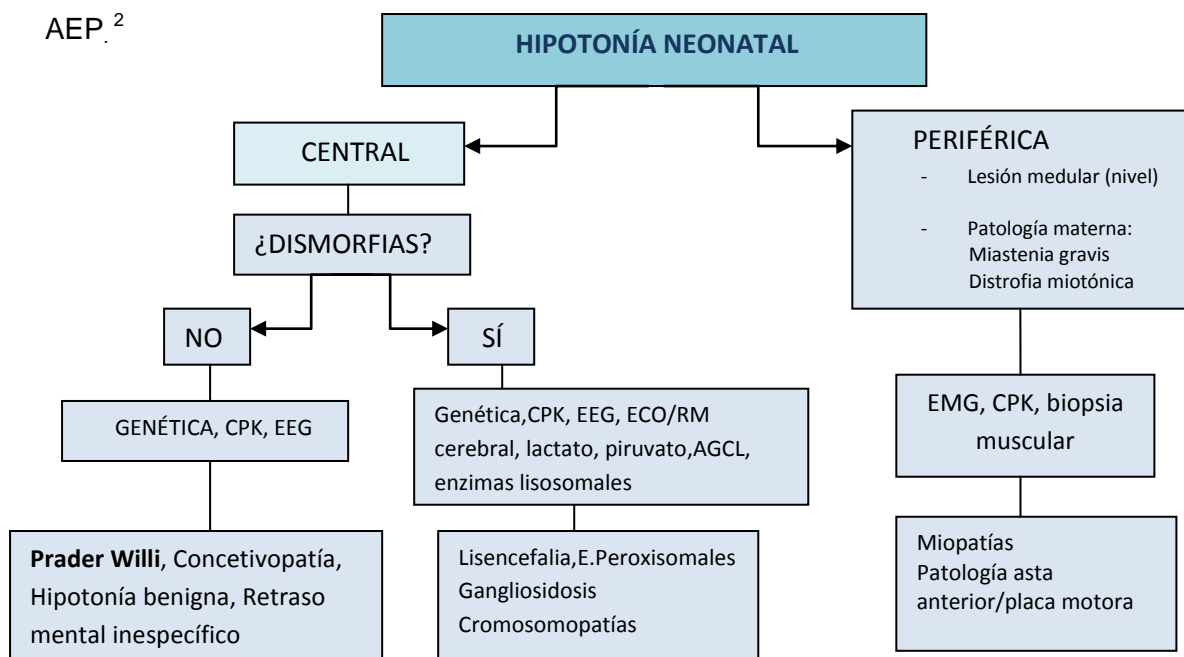
Motivo de consulta: paciente de 12 años en estudio desde el nacimiento por hipotonía neonatal.

Antecedentes familiares: se trata del primer hijo de una pareja de 38 años, no consanguínea. Aborto previo. Madre diagnosticada de espina bífida oculta. El padre ha padecido dos carcinomas (estómago y piel). Abuela paterna con diabetes mellitus tipo 2 y dos primos hermanos paternos con epilepsia.

Antecedentes personales: embarazo controlado de 34 semanas de gestación. Ecografías intraútero: movimientos fetales tardíos. Amniocentesis por edad materna avanzada: 46, XY. Parto mediante cesárea por crecimiento intrauterino retardado (CIR) y riesgo de pérdida de bienestar fetal. Apgar 5/9/10; reanimación tipo III. Peso, 1630 g (p25); longitud, 44 cm (p25-50); perímetro cefálico, 30 cm (p25). Ingresa en UCI Neonatal durante 28 días por hipotonía grave y reflejo de succión ausente precisando sonda nasogástrica para su alimentación y oxigenoterapia intermitente.

Exploración neonatal: en el examen físico predomina una marcada hipotonía axial, actitud en libro abierto y mínimos movimientos espontáneos. Asimismo, destaca un cráneo alargado, frente amplia, asimetría ocular, boca “en carpa”, paladar ojival y criptorquidia bilateral. Además, presenta reflejos osteotendinosos exaltados y reflejo de Moro simétrico. Ante la sospecha de una hipotonía de origen central el diagnóstico diferencial se centra en descartar otras enfermedades del recién nacido que cursen con hipotonía como metabolopatías, enfermedades neurodegenerativas, entre otras.

Algoritmo 1. Diagnóstico diferencial de hipotonía neonatal. Protocolo modificado de la AEP.²



EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma; ECO: ecografía; RM: resonancia magnética; AGCL: ácidos grasos de cadena larga.

Por todo ello se realizan las siguientes pruebas complementarias:

- Gasometría, glucemia, ionograma, calcemia: normales.
- Amonio, lactato: normales.
- Aminoacidemia, ácidos grasos libres: normal.
- Ácidos grasos de cadena larga, omega 3 y omega 6: normal.
- Ácido araquidónico/docosahexanóico: normal.
- Ecografía oftálmica/ Fondo de ojo: asimetría/microftalmia.
- Electroencefalograma: depresión de la actividad de fondo.
- Ecografía transfontanelar: ventriculomegalia asimétrica.
- Resonancia Magnética cerebral: aumento espacio subaracnoideo, hiperseñal de sustancia blanca.
- Electromiograma: denervación de miembros superiores.
- Estudios genéticos para Prader Willi (FISH) y Steinert negativos.

Orientación Diagnóstica Inicial: ante estos resultados se da de alta al paciente bajo el diagnóstico de enfermedad neuromuscular grave y microftalmia bilateral.

Evolución Clínica: progresivamente se evidencia un retraso en el desarrollo psicomotor con sonrisa social a los 5 meses, sostén cefálico a los 10 meses, ausencia de sedestación activa y deglución de sólidos a los 11 meses. Durante este tiempo presentó varios episodios de infección respiratoria. A los 11 meses de edad se vuelve a explorar al paciente apreciándose persistencia de hipotonía axial y actitud en flexión de los miembros inferiores así como una facies peculiar con microftalmia bilateral, hipotelorismo, boca “en carpa” y paladar ojival. Presenta cifosis dorsal, sedestación inestable, enderezamiento cefálico poco eficaz, reflejos osteotendinosos disminuidos, prensión plantar presente y criptorquidia bilateral. En este momento se le diagnostica de retraso madurativo global de predominio motor y síndrome hipotónico mixto y se le da el alta manteniendo alimentación por sonda nasogástrica. Se recomienda entonces la realización de una biopsia muscular para descartar otros diagnósticos (miopatía congénita, miopatías mitocondriales, distrofia muscular congénita).

Diagnóstico Definitivo: A los 12 meses se vuelve a insistir en el estudio genético por sospecha de Prader Willi ante la persistencia de una marcada hipotonía y fenotipo característico. El test de metilación específico de *SNRP* de la región 15q11-q13 mediante PCR resulta positivo revelando un patrón molecular alterado con ausencia

del alelo paterno. El estudio de microsatélites pone de manifiesto la existencia de heterodisomía uniparental materna.

Seguimiento y Tratamiento: al diagnóstico se inicia tratamiento en Atención Temprana con fisioterapia, logopedia y psicomotricidad. A los 19 meses, se constata un retraso estatural pasando de un p25-50 de longitud al nacimiento a un p3. Presenta además un exceso de grasa a nivel troncular, salivación abundante y espesa, hipoplasia escrotal y criptorquidia bilateral. Persiste retraso psicomotor con ausencia de reptación, gateo y bipedestación y apenas articula algún monosílabo. Continúa tratamiento con logopeda y fisioterapia.

A los 3 años se practica orquidopexia bilateral y a los 3 años y 9 meses se inicia el tratamiento con hormona de crecimiento (GH) a dosis de 0.6 mg/kg/día subcutánea. Comienza entonces a presentar episodios respiratorios obstructivos durante el sueño y es diagnosticado de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) importante por lo que requirió ingreso y tratamiento con sistema de bipresión positiva (BIPAP) que fue bien tolerada. Se suspende el tratamiento con GH y se realiza adenoidectomía y amigdalectomía con buen resultado clínico y estudio polisomnográfico favorable a excepción de una arquitectura del sueño levemente desestructurada con múltiples despertares durante el sueño. A los 5 años se reintroduce de nuevo la GH. A esta edad se objetiva un cociente intelectual (CI) de 69 siendo el lenguaje el área en el que presenta mayor retraso y dificultad además de una grafía inadecuada para su edad condicionada por el bajo tono muscular. El nivel de expresión oral es inferior al de comprensión y el vocabulario es pobre. Inicia tratamiento con metilfenidato por trastorno por déficit de atención (TDA).

A los 6 años repite primero de Primaria. Precisa adaptación curricular. Valorado por Psiquiatría Infantil, comienza tratamiento con risperidona y atomoxetina para manejo de obsesiones refiriendo mejoría progresiva. Sigue tratamiento rehabilitador por escoliosis con controles radiográficos periódicos y lleva plantillas ortopédicas para corrección de pies planos.

A los 7 años se reduce la dosis de GH al constatar cifras altas de IGF-1 en control analítico (IGF-1 506 ng/ml, rango normal 64-345 ng/ml). El cortisol a las 8 horas de la mañana presenta cifras de normalidad (12.8 µg/dl; niveles de referencia 5-25 µg/dl) y se descarta insuficiencia suprarrenal. Se realiza una densitometría ósea para valorar osteoporosis con T-Score normal. El paciente refiere a esta edad comportamientos compulsivos en relación con la comida y necesidad de pedir bocadillos a sus

compañeros en el colegio. A los 9 años se inicia tratamiento con melatonina para regular el ritmo circadiano del sueño pero se retira a los meses por falta de respuesta. Se realiza radiografía de la mano que revela una edad ósea acorde a la edad cronológica. Se corrige el estrabismo con parche.

Actualmente, el paciente tiene 12 años. En la exploración física destaca:

- Talla: 148.6 cm (p21, -0.82 s.d.s para el p50).
- Peso 56.3 kg (p75-90). Obesidad ginoide, adipomastia.
- IMC: 25.5 kg/m² (p93, +1.49 s.d.s. para el p50).
- Perímetro de cintura: 84.5 cm; perímetro de cadera 86 cm. Pliegue bicipital: 11.5 cm; tricipital: 20 cm.
- Velocidad de crecimiento: 4.6 cm/año (P13, -1.17 s.d.s. para el p50). La edad ósea se corresponde con la edad cronológica.
- Hipogenitalismo. Tanner II: Vello púbico incipiente. Volumen testicular 2 ml.

En cuanto a los valores analíticos:

- Metabolismo hidrocarbonado: Glucosa basal: 104 mg/dl (60-100 mg/dl). Hemoglobina glicada A1c 5.7% (4.6-5.8%).
- Estudio lipídico: Colesterol: 217 mg/dl (100-200 mg/dl); HDL: 75 mg/dl (65-80 mg/dl); LDL: 128.2 mg/dl (100-130 mg/dl); Triglicéridos: 69 mg/dl (45-200 mg/dl).
- Estudio hormonal: TSH: 0.98 microU/ml (0.55-4.78 microU/ml); T4 libre: 1.31 ng/dl (0.89-1.76 ng/dl). Testosterona: <0,2 ng/ml (<1.0 ng/ml); LH: 0.28 mU/ml (0.8-7.6 mU/ml); FSH: 4.55 mU/ml (0.5-3.7 mU/ml). IGF-1: 531 ng/ml (143-693 ng/ml); IGFBP-3: 7.09 microgr/ml (3.1-9.5 microgr/ml).

Refiere buen cumplimiento de la dieta y escasa actividad física. Acude a rehabilitación una vez por semana y en el colegio continúa con dificultades sobre todo en lectura y escritura. Presenta un razonamiento perceptivo conceptual y espacial escaso y lenguaje expresivo limitado. Voz hipernasal. Mantiene buena relación con sus compañeros. Duerme mejor aunque se despierta algunas noches. Está actualmente en tratamiento con risperidona, fluoxetina y hormona de crecimiento a dosis de 0.8 mg/kg/día.

3. GENÉTICA

En 1981, Ledbetter mediante estudios cromosómicos, observó la presencia de pequeñas deleciones en el brazo largo del cromosoma 15 en relación con los pacientes con Síndrome de Prader Willi. Butler y Palmer en 1983, determinaron que la deleción se localizaba en el brazo largo del cromosoma 15 procedente del padre. Posteriormente, Nicholls en 1989, analizando la región 15q11-q13 mediante técnicas moleculares, pudo observar que algunos pacientes presentaban solo regiones del cromosoma 15 procedentes de la madre y ninguna del padre.¹

Paralelamente a estos estudios, se observó que una enfermedad clínicamente distinta, el Síndrome de Angelman, presentaba las mismas alteraciones moleculares pero con la diferencia de que, en este caso, la deleción se producía en el cromosoma 15 materno. Estos hechos condujeron a relacionar el mecanismo del “*imprinting*” genómico con estos síndromes. El “*imprinting*” es un proceso por el cual unos genes o grupos de genes son modificados diferencialmente según sean heredados del padre o de la madre, y ello implica que tengan una expresión diferencial. Algunos genes sólo se expresarán a partir del cromosoma 15 paterno y otros sólo a partir del cromosoma 15 materno.³

Estos hechos pusieron de manifiesto que el origen del SPW se debe a la ausencia o falta de expresión de una serie de genes localizados en el cromosoma 15 heredado del padre. Algunos de los genes que se han identificado en esta región hasta el momento son *MKRN3*, *MAGEL2*, *ZNF127*, *NEC-DIN*, *SNURF-SNRPN*, e *IPW*, y las secuencias *PW71*, *PAR1* y *PAR5* que, en condiciones normales, se expresan en la copia paterna mientras que están silenciados en la copia materna. La falta de expresión de los genes paternos causa el SPW.

En resumen, el SPW es una enfermedad genética compleja causada por diferentes mecanismos genéticos que resultan en la ausencia física o funcional de genes que se expresan sólo a partir del cromosoma 15 paterno y que no pueden complementarse, ya que estos mismos genes están silenciados en el cromosoma 15 materno. Debido a que hay diferencias fenotípicas en función de la causa genética y cierta variación en el riesgo de recurrencia para la descendencia, es necesario realizar un estudio molecular que permita determinar la etiología. Los mecanismos genéticos implicados en este síndrome son:

- **Deleción paterna de la región 15q11-q13:** es la alteración cromosómica más frecuente, observándose en el 70% de los pacientes con SPW. Implica la pérdida en el cromosoma 15 paterno de un fragmento de ADN de 4 megabases

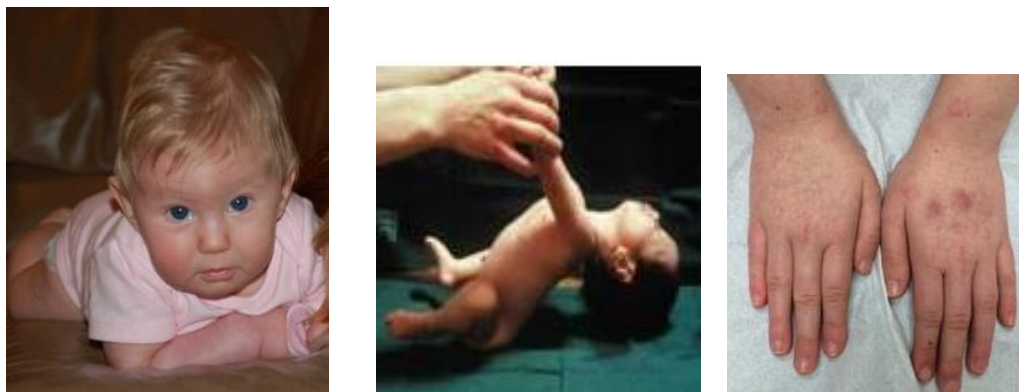
que contiene genes responsables del síndrome. Las deleciones entre los puntos de rotura BP1 y BP3 se denominan de clase I y ocurren en el 40% de los pacientes, las deleciones entre BP2 y BP3 se denominan de clase II y ocurren en el 60%. El riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%.

- **Disomía uniparental materna:** presente en el 20-25% de los pacientes. Demostrada por Nicholls *et al* en 1989, implica la herencia de dos cromosomas 15 de la madre y ninguno del padre. Como resultado del “*imprinting*”, los genes SPW del cromosoma 15 materno están inactivados y no se expresan lo cual equivale a la ausencia funcional de genes del SPW a diferencia de lo que ocurre en la deleción en la cual hay una ausencia física de esos genes. Ocurre por error en el reparto de cromosomas durante la división celular de las células germinales (meiosis) que producen los gametos. El riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%.
- **Defecto de impronta:** se observa sólo en el 1% de los pacientes. Es la consecuencia de la herencia de un cromosoma 15 paterno con impronta materna. Impide que se expresen genes que deberían haberse activado en la región del SPW. Hay casos esporádicos y familiares, siendo el riesgo de recurrencia muy variable, menor al 1% hasta el 50% respectivamente. La mayoría de los defectos de impronta corresponden a casos esporádicos.
- **Reorganización cromosómica de la región 15q11-q13 (translocaciones, inversiones, etc.):** se observa en menos del 1%, el riesgo de recurrencia en estos casos se estima en un 5-50%, en función de la reorganización y su origen parental.⁴

3.1. Correlación Genotipo-Fenotipo

Los pacientes con SPW tienen un fenotipo característico, con una frente estrecha (diámetro bifrontal disminuido), ojos ovalados con inclinación antimongoloide, epicanto y estrabismo, micrognatia, labio superior delgado, saliva viscosa, acromicria con dedos afilados y sindactilia, problemas dentales por defectos del esmalte, escoliosis y cifosis, edad ósea retrasada y talla baja.

Imagen 1. De izquierda a derecha. Paciente con diagnóstico de SPW (imagen obtenida de la USA Prader Willi Syndrome Association). Hipotonía neonatal, manos con borde cubital recto y lesiones por rascado características del síndrome (Blog Asociación Madrileña SPW).



No obstante, las características clínicas varían en severidad y en frecuencia de presentación según el mecanismo genético subyacente. Una característica propia de la deleción es la hipopigmentación de la piel, cabello y ojos que es debida a la pérdida de una de las copias del gen *OCA2/P* asociada al albinismo oculocutáneo.

Se ha descrito un cociente intelectual ligeramente más bajo en el grupo con deleción respecto al grupo con disomía uniparental, y más frecuencia y gravedad de ciertas conductas (agresión, hiperfagia) en individuos con deleción. Se ha observado una asociación entre el desarrollo de trastornos psicóticos en edad adolescente y adulta en casos debidos a disomía uniparental o a defecto en la impronta.

Uno de los fenotipos del Síndrome de Prader Willi incluye la monosomía 1p36, que es considerada como el síndrome de retraso mental más común. Existen casos en los que el estudio de Prader Willi es negativo y, sin embargo, el estudio para esta monosomía resulta positivo. En estos casos, los pacientes presentan una clínica y un fenotipo característicos: retraso del desarrollo psicomotor, hipotonía, epilepsia, sordera, retraso del crecimiento, microcefalia, ojos hundidos, raíz nasal ancha. Por lo tanto, ante la presencia de hipotonía, retraso del desarrollo, obesidad, hiperfagia y problemas del comportamiento que tienen resultados negativos para el Síndrome de Prader Willi, se debe investigar la presencia de la deleción 1p36 que incluye además en su diagnóstico diferencial el síndrome de Rett y el de Angelman.⁵

4. CLÍNICA

4.1. Características Clínicas

El diagnóstico clínico del SPW no es fácil debido a que muchas de las características no son específicas y otras se desarrollan con la edad, sin embargo, existe un signo clínico de vital importancia que nos ha de llevar a confirmar o descartar esta entidad, la hipotonía axial neonatal. Para unificar criterios, Holm *et al* publicaron en 1993 los criterios consensuados de diagnóstico clínico del síndrome divididos en 3 categorías (tabla 1).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Holm para el SPW.⁶

CRITERIOS MAYORES
<ul style="list-style-type: none">○ Hipotonía central neonatal e infantil con pobre succión que mejora con la edad○ Problemas de alimentación en el lactante con escaso aumento ponderal.○ Rápida ganancia de peso entre los 12 meses y los 6 años que causa obesidad centrípeta.○ Rasgos faciales característicos: dolicocefalia, diámetro bifrontal reducido, ojos almendrados, boca pequeña, comisuras labiales hacia abajo.○ Hipogonadismo: hipoplasia labios menores y clítoris, escrotos hipoplásicos y criptorquidia. Maduración gonadal incompleta o retrasada con signos de retraso puberal después de los 16 años.○ Retraso global del desarrollo psicomotor en menores de 6 años. Retraso mental ligero-moderado o problemas de aprendizaje en niños mayores.○ Hiperfagia, búsqueda y obsesión por la comida.○ Deleción 15q11-q13 u otros defectos citogenéticos que incluyen disomía materna.
CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none">○ Movimientos fetales disminuidos. Letargia infantil, llanto débil.○ Problemas característicos de comportamiento: rabietas, arranques violentos y comportamientos obsesivo-compulsivos, tendencia a discutir y llevar la contraria, inflexible, manipulador.○ Trastornos del sueño o síndrome de apnea del sueño.○ Talla baja.○ Hipopigmentación en piel y cabello.○ Manos y/o pies pequeños para su edad y talla.○ Manos estrechas con borde cubital recto.○ Anomalías oculares: estrabismo, miopía.○ Saliva viscosa, rágades labiales.○ Defecto en la articulación del lenguaje.○ Rascado de piel.

OTROS DATOS
Alto umbral de dolor, dificultad para el vómito, temperatura inestable, adrenarquia precoz, osteoporosis, gran destreza en rompecabezas y normalidad de los estudios neuromusculares
*No puntúan pero sirven de refuerzo para la sospecha diagnóstica.
PUNTUACIÓN
Cada criterio mayor es valorado con un punto, mientras que los menores equivalen a medio punto cada uno. Para establecer el diagnóstico se requiere:
<ul style="list-style-type: none"> - Niños menores de 3 años: 5 puntos, 4 de ellos deben ser criterios mayores. - Niños mayores de 3 años: 8 puntos, al menos 5 de ellos deben ser criterios mayores.

A pesar de la indudable utilidad de los criterios de Holm, diversos trabajos plantean ciertas limitaciones. En ellos, alrededor del 12-16% de los pacientes con un diagnóstico molecular positivo no cumplían los criterios clínicos de Holm.⁶ Aunque actualmente el diagnóstico definitivo del SPW se realiza mediante pruebas moleculares, el diagnóstico clínico sigue teniendo una gran importancia, sobre todo para la selección de los pacientes que deben estudiarse genéticamente. Por tanto, un sistema de diagnóstico clínico menos estricto, como el propuesto por Gunay-Aygun *et al*, permitiría el diagnóstico a edades más tempranas, lo que ofrecería al paciente la posibilidad de incluirse en los distintos tratamientos también a una edad menor (tabla 2).⁷

Tabla 2. Criterios de Gunay-Aygun para la realización del estudio genético de SPW.⁷

Edad de evaluación	Características suficientes para estudio de SPW
Desde nacimiento a 2 años	1. Hipotonía con pobre succión
De 2 a 6 años	1. Hipotonía con historia de pobre succión 2. Retraso global en el desarrollo
De 6 a 12 años	1. Historia de hipotonía con pobre succión 2. Retraso global en el desarrollo 3. Alimentación excesiva con obesidad central
De 13 a edad adulta	1. Discapacidad cognitiva 2. Alimentación excesiva con obesidad central 3. Hipogonadismo y/o problemas de comportamiento

4.2. Evolución por edades

Dado que la clínica de estos pacientes difiere con la edad, es importante señalar los aspectos más característicos que encontraremos a lo largo de los años y que nos ayudarán a establecer un diagnóstico más precoz.

➤ **Período neonatal**

- Hipotonía axial.
- Succión débil o inexistente.
- Llanto débil o ausente.
- Termorregulación anormal (hipotermia y/o hipertermia).
- Hipogonadismo: en varones criptorquidia y pene pequeño; en niñas hipoplasia de clítoris y labios menores.

➤ **1 mes a 12 meses**

- Lactantes con hipotonía severa presentan dificultades para la alimentación.
- Retraso en el desarrollo psicomotor.
- Fallo de medro: la mayoría de los niños tienen talla baja y un crecimiento pondoestatural lento durante la primera infancia.
- Estrabismo en más del 50% de los niños.
- Disminución de la sensibilidad al dolor.

➤ **2 años a 5 años**

- Hiperfagia, apetito insaciable.
- Aumento rápido de peso. Puede haber obesidad mórbida.
- El retraso en el desarrollo continúa.
- Las habilidades motoras finas y gruesas mejoran.
- El retraso mental es menos evidente.
- Los problemas de comportamiento y la labilidad emocional se hacen evidentes.
- Escoliosis.
- Caries dental por malos hábitos alimenticios e inadecuada higiene bucal, saliva espesa.

➤ **6 años a 12 años**

- Aumento de irritabilidad, agitación.
- El funcionamiento intelectual se sitúa entre límite y leve (CI:50-70).
- En ocasiones existe un trastorno por déficit de atención (con o sin hiperactividad).
- Trastornos del sueño. Somnolencia diurna.

➤ **12 años a 21 años**

- El control del peso sigue siendo un reto.
- Puede observarse mayor irritabilidad, agitación, conducta compulsiva.
- Aparición de complicaciones derivadas de la obesidad: hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. Problemas de hipoventilación y desaturación durante el sueño, apneas del sueño.
- La pubertad se retrasa y es incompleta.
- Riesgo incrementado de osteoporosis.
- Rascado de la piel.

➤ **Más de 21 años**

- Los problemas de conducta tienden a persistir.
- La salud está totalmente condicionada con el grado de obesidad.
- La osteoporosis puede condicionar fracturas.

En resumen, en el Síndrome de Prader Willi se distinguen dos etapas bien diferenciadas.

En primer lugar, la etapa neonatal se caracteriza por la presencia de una hipotonía severa que afecta sobre todo a la nuca y al tronco y condiciona dificultades en la alimentación. Dicha hipotonía puede sospecharse ya en el período prenatal ante la disminución de los movimientos fetales. En los años siguientes, el tono mejora progresivamente, dando paso a la aparición de deformidades como escoliosis, *genu valgo* y pies planos valgus. La escoliosis es paralítica y progresiva coincidiendo en su aparición con la adquisición de la marcha.

Posteriormente, en una segunda fase entre los dos y cuatro años, el tono muscular va mejorando pasando a un primer plano el problema de la hiperfagia con exceso de apetito, hambre insaciable y obsesión por la comida. A partir de entonces, la obesidad se convierte en el principal problema médico puesto que constituye la mayor causa de morbilidad de estos pacientes. La obesidad grave puede dar lugar a complicaciones clínicas como intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2, sedentarismo o alteraciones respiratorias y empeorar otros problemas asociados, tales como la escoliosis u osteoporosis.

La presencia de genitales externos poco desarrollados, criptorquidia en los niños y labios menores hipoplásicos en las niñas son muy frecuentes. El desarrollo puberal es

incompleto si bien la adrenarquia está presente en ambos sexos. En las niñas, es habitual la amenorrea primaria u oligomenorrea.

Es habitual que estos pacientes sufran alteraciones de la arquitectura del sueño, hipersomnia diurna y trastornos respiratorios como apneas del sueño. La secreción salival es escasa y espesa lo que favorece la aparición de caries. Los problemas en la regulación de la temperatura sobre todo en los primeros años y la alta resistencia al dolor son frecuentes.⁸

La disfunción hipotalámica es considerada responsable de la mayor parte de las manifestaciones clínicas y alteraciones endocrinas del SPW. Por este motivo es posible que estos pacientes, además de hipogonadismo y déficit de hormona de crecimiento (GH), desarrollen insuficiencia suprarrenal central e hipotiroidismo.⁹

4.3. Crecimiento y Neurodesarrollo

Debido a las alteraciones que se producen en este síndrome, los esquemas de crecimiento y desarrollo intelectual son diferentes a los del resto de la población y, por tanto, se requieren patrones específicos para poder comparar a los pacientes. En este sentido, se ha publicado un estudio en el que se pretenden establecer unos estándares de crecimiento para los niños con SPW de 0 a 36 meses de edad que incluyen peso, talla, perímetro cefálico, relación peso-talla e índice de masa corporal con el objetivo de realizar un mejor seguimiento de los patrones de crecimiento, valoración nutricional y registro de la respuesta al tratamiento con GH.¹⁰

En cuanto al desarrollo psicomotor, el retraso es la norma con una media de los ítems motores conseguidos a una edad el doble de lo habitual (sedestación a los 12 meses, marcha libre a los 24-48 meses), también es frecuente el retraso del lenguaje expresivo (primeras palabras a los 24 meses, frases a los 3 años y medio). En lo que a funciones adaptativas se refiere, la motricidad gruesa (equilibrio, locomoción y movimientos de coordinación), la motricidad fina (coordinación viso-motora), la expresión y comprensión del lenguaje y de situaciones, el desarrollo social (capacidad para establecer relaciones interpersonales) y capacidad de manejar situaciones diarias, son inferiores. Tanto la hipotonía como la rápida ganancia de peso que ocurre en los primeros años de vida pueden ser los responsables de la alteración en el desarrollo de la locomoción y el equilibrio. Es necesaria una intervención lo más temprana posible con programas individualizados y terapias dirigidas a optimizar y potenciar el desarrollo físico y cognitivo (fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional) para mejorar la calidad de vida del niño y su familia.⁸

4.4. Lenguaje

En la mayoría de niños con SPW el lenguaje oral aparece con retraso respecto a la población general. En algunos casos, las primeras palabras pueden aparecer incluso más allá de los 4-5 años. La hipotonía y las malformaciones anatómicas (paladar ojival, cavidad oral estrecha) se asocian a estos problemas así como dificultades en la articulación. Los errores más comúnmente observados son distorsiones, omisiones, simplificaciones de fonemas y dificultades en la secuenciación de sílabas. Las características más comunes de la voz son la tendencia a la hipernasalidad y tono de voz habitualmente alto. Así mismo, otros aspectos como la propia adquisición de estructuras complejas de lenguaje, la comprensión y la adquisición de nuevo vocabulario están íntimamente relacionados con el grado de discapacidad cognitiva. En general, los niños con SPW tienen un lenguaje comprensivo muy superior al expresivo. Esto genera gran frustración y aumenta las dificultades de relación con sus compañeros y los problemas de conducta. En esta etapa es recomendable que los niños aprendan a utilizar gestos naturales para expresarse. Pasada la etapa de adquisición, la estructuración de frases suele ser poco compleja y el habla perseverativa y poco fluente con interrupciones, repeticiones de palabras y frases incompletas.¹¹

4.5. Capacidades Cognitivas. Escolarización

La mayoría de estos pacientes presentan un retraso mental leve con un cociente intelectual (CI) entre 50 y 70 aunque dentro de esta limitación existen grandes diferencias interindividuales. Presentan buenas habilidades a nivel visoconstructivo pero dificultades en la memoria a corto plazo, visual, motora y auditiva, escaso desarrollo de estrategias de resolución de problemas y pocas habilidades numéricas. Esto va a condicionar tanto el aprendizaje como el rendimiento académico por lo que requieren habitualmente adaptaciones curriculares. Resulta imprescindible que los profesionales de los centros educativos conozcan esta alteración y sus principales características para poder dar una respuesta educativa adecuada y ayudarles a desarrollar todo su potencial.¹¹

4.6. Conducta

El comportamiento de estos pacientes sufre modificaciones a lo largo del tiempo. Entre los trastornos conductuales más frecuentes destacan: obsesiones, rabietas, intolerancia a la frustración, conductas de oposición, impulsividad, irritabilidad, labilidad emocional. Estos trastornos se dan en grado variable pero, generalmente, comprometen su adaptación al sistema escolar y la integración con sus compañeros, por lo que algunos autores consideran el SPW entre los trastornos generalizados del

desarrollo o los trastornos del espectro autista (TEA) los cuales se han relacionado con mutaciones del gen *MAGEL2*.¹²

La prevalencia de síntomas psiquiátricos es alta entre los pacientes con SPW observándose que son mucho más frecuentes en aquellos con disomía uniparental materna. Los trastornos afectivos como depresión, distimia y ansiedad son también frecuentes así como las conductas disruptivas y agresivas. También es típica la falta de atención, distracción e impulsividad compatibles con el TDA con o sin hiperactividad.^{13,14}

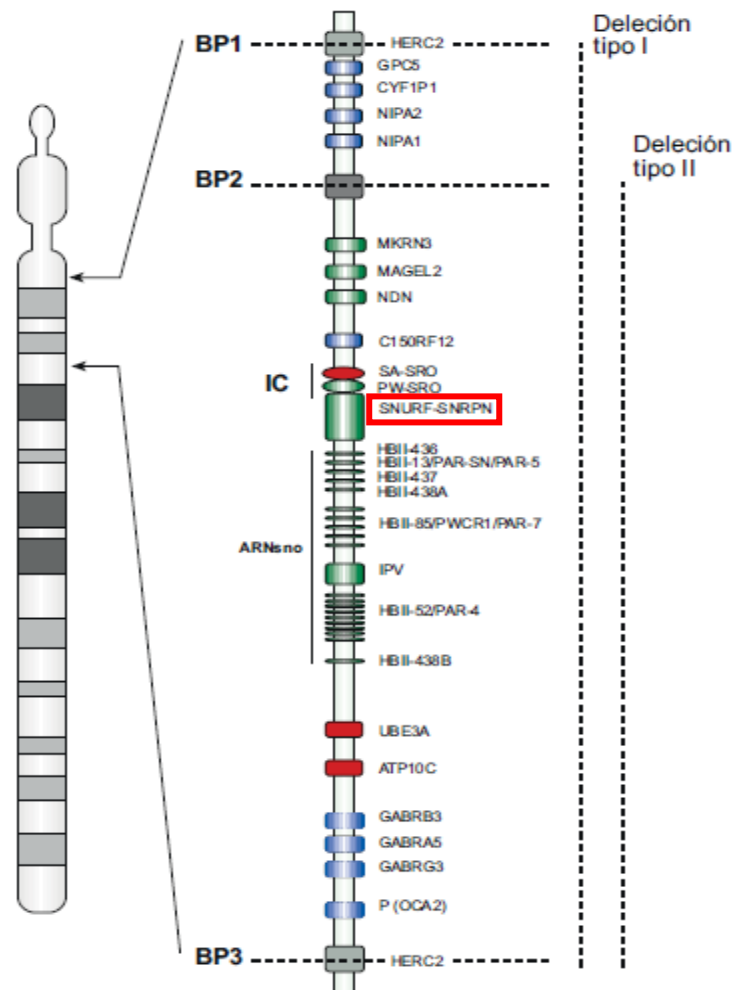
5. DIAGNÓSTICO

5.1. Diagnóstico Genético

El diagnóstico molecular pretende no sólo confirmar qué pacientes presentan el síndrome sino también determinar cuál es la causa genética que lo ha producido para así poder orientar y ofrecer un consejo genético a las familias de modo que puedan decidir sobre su planificación familiar.

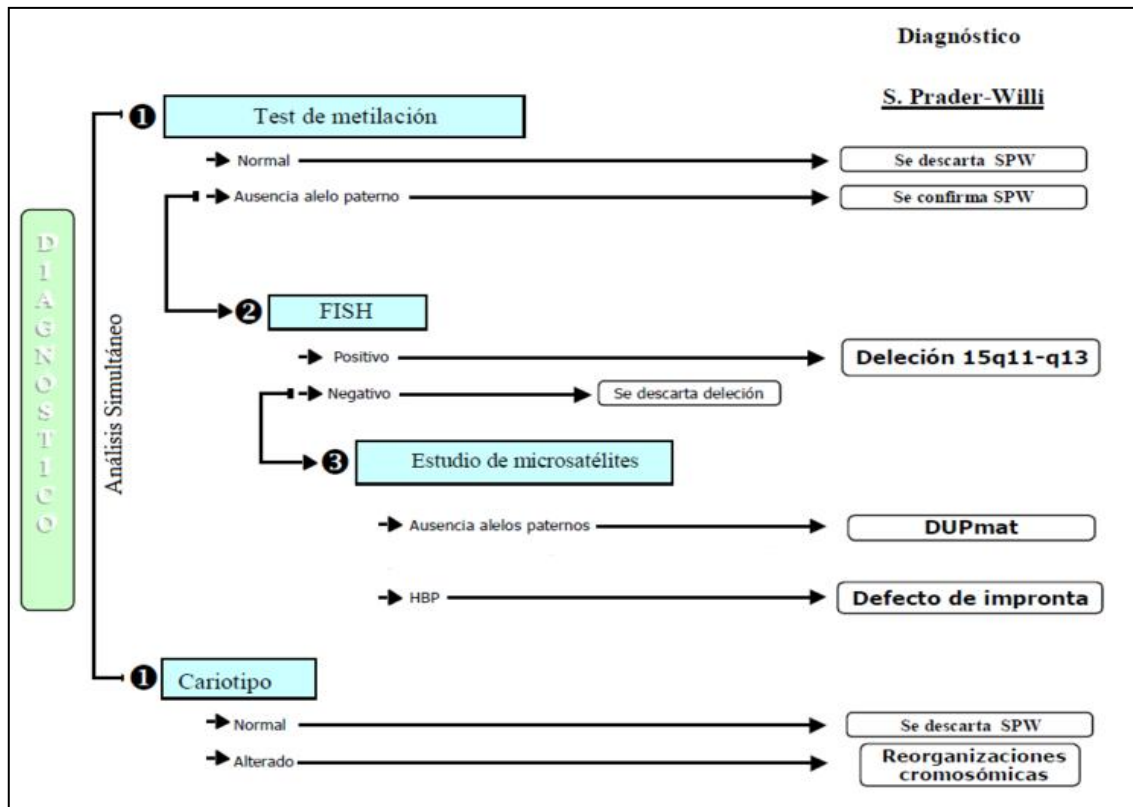
Las recomendaciones del American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics Test and Technology Transfer Comité (CMGS) y la European Molecular Genetics Quality Network (EMQN) aconsejan seguir una determinada estrategia de diagnóstico molecular de los pacientes con sospecha clínica de SPW (algoritmo 2). Según estas recomendaciones, el estudio debería iniciarse con el análisis del patrón de metilación del gen *SNURF-SNRPN* (test de metilación mediante reacción en cadena de la polimerasa específica de metilación, M-PCR) ya que presenta la gran ventaja de detectar la mayoría de los defectos moleculares involucrados en el SPW (deleciones, disomía uniparental y defectos de impronta) sin embargo, no permite diferenciar entre estas etiologías para lo cual será necesario aplicar otras técnicas moleculares complementarias. Esta prueba debe acompañarse de un cariotipo para el estudio de reorganizaciones cromosómicas que afectan a la región 15q11-q13.¹⁵

Figura 1. Esquema de la región 15q11q13.¹⁶



Un patrón de metilación normal será aquel en el que se obtengan ambos alelos. En este caso se puede descartar el SPW con una fiabilidad del 99%, sin embargo un patrón característico del SPW, será aquel en el que sólo se obtenga producto del alelo materno, ya sea porque existe una deleción del paterno, porque ambos son maternos (DU) o porque el paterno presenta metilación, es decir, ambos alelos presentan impronta materna (DI). En este caso, se debe realizar una técnica de hibridación in situ por fluorescencia (FISH) que, a pesar de su elevado coste, no requiere muestras de los progenitores y confirmaría la deleción en más del 70% de los casos. En los casos en los que esta prueba sea negativa, se procederá a la realización del análisis de microsatélites a fin de confirmar o descartar una disomía uniparental materna (los dos cromosomas provienen de la madre). Los pacientes con un patrón de metilación anormal sin deleción ni disomía uniparental serán diagnosticados, por exclusión, de un defecto en la impronta.¹⁶

Algoritmo 2. Protocolo diagnóstico molecular SPW. ¹⁶



HBP: herencia biparental; DUPmat: disomía uniparental materna

Desde hace un tiempo se está desarrollando una nueva técnica: la ligación múltiple dependiente de sonda de amplificación específica de metilación (SM-MLPA). Esta técnica tiene la ventaja de combinar el análisis de metilación del ADN con la dosis génica, por lo que su uso permitiría confirmar los casos positivos y a la vez distinguir la deleción de la disomía uniparental y el defecto de impronta. ¹⁷

5.2. Consejo Genético

Determinar la alteración genética que originó el SPW es un factor importante para proponer un consejo genético. Aunque la mayoría de los casos ocurren de forma esporádica, algunas familias presentan un riesgo de recurrencia según se comenta a continuación:

- Cuando en la familia hay un individuo afecto con deleción, el riesgo teórico de recurrencia es bajo, aproximadamente un 1%. Para mayor tranquilidad, se puede realizar un diagnóstico prenatal mediante el estudio de FISH en biopsia corial o en líquido amniótico para confirmar o descartar la deleción en el feto.

- Si en la familia hay un individuo afecto con disomía uniparental materna, el riesgo de recurrencia es bajo, un 1%. No se han encontrado familias con más de un hijo afecto. El diagnóstico prenatal se realizará a partir de líquido amniótico mediante estudio de microsatélites para determinar el origen parental de los cromosomas 15, o bien, mediante análisis de metilación que excluye la posibilidad de una delección, disomía uniparental o un defecto de impronta.
- En caso de defecto de impronta, el riesgo de recurrencia es alto, de un 50%. Se ofrecerá un diagnóstico prenatal en líquido amniótico basado en el análisis de metilación con la sonda KB17 (exón-1 SNRPN).
- En los casos donde se haya observado translocación *de novo* o heredada que afecte al cromosoma 15, puede ser aconsejable realizar estudio FISH y/o microsatélites.¹⁶

6. TRATAMIENTO

Al tratarse de un síndrome complejo es preciso un abordaje multidisciplinar y, tanto la familia como los cuidadores, deben recibir apoyo psicológico, social y educativo.

Es importante hacer énfasis en la importancia de un diagnóstico precoz basado en pruebas genéticas y el valor que tienen la terapia con hormona de crecimiento (GH), el control sobre la dieta, la actividad física y la distinción y abordaje de problemas conductuales de patología psiquiátrica, constituyendo así los pilares fundamentales del tratamiento.

6.1. Hormona de Crecimiento

Los pacientes con SPW presentan déficit de hormona de crecimiento (GH) en más del 90% de los casos.

El tratamiento del SPW con GH fue aprobado en el año 2000 en Estados Unidos por la FDA (organismo responsable de la regulación de medicamentos en EEUU) exclusivamente para la corrección de la talla baja. En 2001, la EMEA, (organismo homólogo europeo) aprobó el uso de dicha hormona tanto para la mejoría del crecimiento como para la modificación de la composición corporal. Ese mismo año el Ministerio de Sanidad español aprueba su uso. En el año 2003, se añaden excepciones al tratamiento del SPW a raíz de la publicación de unos casos de fatalidad en relación con este tratamiento contraindicándose así en obesidades

severas o problemas respiratorios como apneas del sueño u obstrucción de la vía aérea superior. La dosis aceptada es de 1 - 1,5 mg/m²/día vía subcutánea.¹⁸

6.1.1. Composición corporal

La GH produce una disminución de la masa grasa durante el primer año de tratamiento, no existiendo posteriormente cambios. Por otro lado, aumenta la masa magra significativamente en el primer año de tratamiento pero vuelve a los valores basales durante el segundo año. Es de gran importancia conocer la evolución de estos pacientes cuando se les suspende el tratamiento, con habitual deterioro de su composición corporal y secundario aumento de peso, lo cual obliga a considerar la necesidad de tratamiento con la mínima dosis que consiga mantener lo conseguido previamente.¹⁸

6.1.2. Crecimiento

Existen múltiples comunicaciones que demuestran la eficacia de la GH en el crecimiento de los niños con SPW de modo que la talla aumenta significativamente durante el tratamiento y prácticamente todos alcanzan una talla acorde con sus respectivas tallas genéticas. La edad ósea (EO) no se ve afectada por la GH. La mejoría de la velocidad de crecimiento siempre es mayor en el primer año de tratamiento y va disminuyendo progresivamente los años sucesivos.¹⁸

6.1.3. Perímetro cefálico

Se ha descrito una mejoría en el desarrollo mental y de las funciones psicosociales a corto plazo en pacientes con SPW tratados con GH, pudiéndose asumir que el demostrado aumento del perímetro cefálico de estos pacientes a largo plazo puede tener efectos beneficiosos en estos aspectos, siendo necesarios más estudios en este sentido.¹⁸

6.1.4. Escoliosis

La prevalencia de escoliosis en el SPW es alta, siendo del 30% antes de los 10 años y del 80% después de esta edad. La aceleración del crecimiento, ya sea espontánea o secundaria al tratamiento de GH, se ha asociado con el inicio de la escoliosis y/o la progresión de la curva escoliótica. De hecho, en los inicios del tratamiento con GH en pacientes SPW, la presencia de escoliosis se consideraba una contraindicación del mismo (de esta manera aparece en los *“Criterios para la utilización racional de la Hormona de Crecimiento en niños”* aprobados en mayo de 2008 por el Ministerio de Sanidad español). Sin embargo, diversos estudios realizados para analizar dicha hipótesis concluyen que el tratamiento con GH no tiene efectos adversos en el

comienzo de la escoliosis ni en la progresión de su curva por lo que no debe ser considerada una contraindicación siendo preciso monitorizar con radiología anualmente al paciente afecto de SPW.¹⁹

6.1.5. Trastornos respiratorios del sueño

Estos pacientes tienen mayor tendencia a padecer procesos obstructivos respiratorios, especialmente asociados a infecciones respiratorias. Por otra parte, la GH puede producir una hipertrofia del tejido adenoideo y amigdalar todo lo cual puede desembocar en este tipo de problemas con la temida muerte súbita especialmente en varones jóvenes menores de 5 años y en las primeras seis semanas iniciado el tratamiento.²⁰

Los riesgos potenciales del tratamiento con GH son los mismos que en el tratamiento de cualquier otra patología con esta medicación como es el déficit clásico de GH o el síndrome de Turner. Lo más habitual son los cambios menores en el lugar de la inyección. Entre los efectos adversos menos frecuentes, hay algunos que nos interesan más en este grupo de niños:

- Aumento de los niveles de insulina. Se trata de un efecto adverso no despreciable considerando la mayor incidencia de diabetes mellitus que presentan estos niños en la edad adulta. Se aconseja en este sentido un estricto control del metabolismo de los hidratos de carbono.
- Los niños con SPW suelen tener una función tiroidea normal, pero en algunos casos se puede encontrar un leve hipotiroidismo. La GH puede inducir alteraciones en este sentido.
- Disfunción respiratoria.
- Progresión de la escoliosis.²¹

6.1.6. Valoraciones previas al tratamiento

- Control de peso y talla por lo menos durante 6 meses antes del tratamiento así como otros parámetros antropométricos como pliegues tricipital y subescapular, circunferencia del brazo, perímetro de cintura, cadera y cefálico.
- Valoración del estado de maduración puberal.
- Valoración de la existencia de escoliosis. Control por Traumatología.
- Analítica: hemograma y bioquímica completa, hemoglobina glicosilada, colesterol y sus fracciones (HDL y LDL), tiroxina, tirotropina e IGF-1.
- Exploraciones radiológicas: radiografía de tórax y edad ósea.
- Valoración de problemas respiratorios mediante un estudio de sueño.

6.1.7. Seguimiento y controles

Una vez iniciado el tratamiento, es importante estar alerta ante la aparición de signos de obstrucción de las vías aéreas superiores así como vigilar las infecciones respiratorias. En cuanto al seguimiento, se ha de hacer cada 6 meses, con una revisión a los 3 meses de iniciar el tratamiento.²²

6.1.8. Tratamiento con GH en la edad adulta

En un metaanálisis realizado en pacientes tratados con GH a una dosis media entre 0,53 y 0,96 mg/m²/día, se concluye que:

- Se produce una reducción significativa de la grasa corporal y un aumento de la masa magra.
- Un incremento discreto de la glucemia en ayunas y, en algún caso, el desarrollo de diabetes.
- Un aumento en la capacidad para hacer ejercicio. Mejoría en test que miden capacidades motoras.

Existe controversia acerca de si la GH en adultos puede empeorar un síndrome de apnea obstructiva del sueño preexistente y de si puede ser responsable de algunas muertes súbitas. En este sentido, al igual que en los niños, se debería hacer una evaluación de la existencia o no de hipertrofia amigdalar antes de iniciar el tratamiento y una monitorización mediante polisomnografía.²³

6.2. Problemas de Alimentación y Obesidad

Es necesario un seguimiento nutricional desde el primer momento para establecer las necesidades calóricas apropiadas. En los primeros meses, el uso de tetinas especiales, sacaleches o sondas de alimentación junto con fisioterapia pueden ser útiles para facilitar la succión.

El tratamiento del sobrepeso y la obesidad es muy importante dadas las consecuencias que tienen sobre la salud a corto y largo plazo. El principio fundamental se basa en la restricción calórica acompañada de un programa de ejercicio físico. En los adolescentes obesos puede considerarse el tratamiento farmacológico con orlistat siempre dentro de un contexto de cambios en el estilo de vida y sopesando los beneficios frente a los potenciales efectos adversos. La sibutramina, más efectiva en la reducción del peso y el IMC, fue retirada del mercado por sus efectos adversos a nivel cardiovascular. En este sentido también se ha demostrado útil el empleo de topiramato tanto en el tratamiento de la obesidad como a nivel conductual para el manejo de las compulsiones.²⁴ En 2012, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó un fármaco

basado en la combinación de topiramato y fentermina con un perfil de seguridad mejor que el topiramato en monoterapia y mejores resultados en la pérdida de peso siempre combinado con dieta y ejercicio.²⁵

La cirugía bariátrica restrictiva como la banda gástrica o el bypass no se ha demostrado eficaz para reducir la hiperfagia o lograr una reducción de peso a largo plazo y se debe reservar para casos muy seleccionados de obesidad mórbida.

6.3. Hipotonía

La hipotonía neonatal es el hallazgo principal de este síndrome y que lleva a iniciar el estudio diagnóstico. Aunque mejora con la edad, la inclusión en programas de fisioterapia y rehabilitación debe ser lo más temprana posible ya que durante el primer año de vida sobre todo, puede mejorar otros aspectos importantes como problemas de alimentación, trastornos respiratorios o deformidades. Es conveniente realizar programas de capacitación motora iniciados por los fisioterapeutas y continuados por los padres, combinados con una terapia con GH. El tratamiento con logopeda será útil desde las primeras etapas para mejorar las dificultades de alimentación, estimulando los músculos bucales. El ejercicio físico debe formar parte de la vida cotidiana.

6.4. Hipogonadismo

Aunque clásicamente se ha creído que el hipogonadismo era de origen hipotalámico, estudios recientes sugieren que los pacientes con SPW muestran una forma combinada de hipogonadismo (central y periférico). Los varones presentan deficiencia de secreción de LH y testosterona en la pubertad y daño primario tubular que reduce los niveles de inhibina B y genera elevación de la FSH. Se ha descrito también un patrón de hipogonadismo combinado en mujeres.²⁶

Los principales argumentos para dar esteroides sexuales en pacientes con SPW son los conocidos beneficios en referencia a la conservación de la masa muscular y densidad mineral ósea mejorando la osteoporosis y disminuyendo el número de fracturas, además de posibles beneficios emocionales. El tratamiento sustitutivo con hormonas sexuales en la pubertad provoca un mayor desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. El tratamiento generalmente se inicia en niñas mayores de 12 años y en varones mayores de 14 años con edad ósea superior a 12,5 años. Las niñas pueden tratarse con dosis bajas de estrógenos (ya que éstos son un potente inductor de la fusión epifisaria), aumentando la dosis lentamente cada 6-12 meses durante 2 años hasta la menarquía, entonces se cambia a un anticonceptivo con estrógeno y

progesterona en comprimido o parche presentando éste último la ventaja de evitar el metabolismo hepático.

En varones la forma más sencilla de inducir el desarrollo puberal es la administración de preparados de testosterona de acción prolongada por vía intramuscular (enantato de testosterona) que debe administrarse inicialmente a dosis de 25-50mg cada cuatro semanas y se incrementará en 50 mg cada 6-12 meses según tolerancia y bajo control endocrino durante 3 - 4 años tras los cuales se comenzará tratamiento de mantenimiento que oscilará entre 200-500 mg cada 10-14 días. Un inconveniente de esta terapia es que el volumen testicular no aumenta. Otra vía de administración es la transdérmica en forma de gel o parche, sin embargo, son más caras además de presentar peor adherencia. Otra alternativa es el tratamiento con gonadotropina coriónica humana (HCG) la cual provoca un aumento de producción de testosterona endógena, además aumenta el volumen testicular y la masa magra sin provocar los característicos cambios de carácter y agresividad típicos del tratamiento con testosterona.

Además, es posible encontrar criptorquidia hasta en el 80% de los casos desde el nacimiento. Para ello se recomienda realizar en primer lugar una prueba terapéutica con gonadotropina coriónica. Si no da resultado se optará por realizar una orquidopexia en el primer o segundo año de vida. No obstante, lo que se pretende es evitar la anestesia general en los lactantes debido a que su escaso tono muscular supone un riesgo subyacente de compromiso respiratorio.⁹

6.5. Diabetes

En aproximadamente un 25% de los pacientes con SPW aparecerá diabetes tipo 2 y la media de aparición suele ser alrededor de los 20 años de edad. El mecanismo patogénico involucrado es multifactorial, si bien, la obesidad juega un papel muy importante ya que los pacientes con SPW sin obesidad asociada no suelen presentarla. Además, se ha descrito una disminución de los receptores de insulina.⁹

El tratamiento se basa fundamentalmente en una dieta hipocalórica con una proporción de hidratos de carbono aproximadamente el 50% de las kilocalorías totales, repartida en 5 ó 6 comidas. Se iniciará tratamiento farmacológico con metformina a dosis progresivas hasta un máximo de 3 comprimidos al día antes de cada comida. Si no es suficiente, se intentará un segundo fármaco que sea neutro para el peso (inhibidor DPPIV) o que ayude a disminuirlo como los análogos de GLPI (exenatide o liraglutide) los cuales, además de conseguir un adecuado control glucémico y disminuir peso, producen cierta saciedad. Si con esta doble terapia no se consiguiese un buen

control, el tercer fármaco a añadir sería un análogo de insulina ultralenta por la noche. Todo ello debe acompañarse de ejercicio físico diario.²⁷

El buen control de la diabetes reduce el riesgo de aparición de complicaciones crónicas renales, retinianas y vasculares. En este sentido se debe realizar anualmente una exploración clínica encaminada a la detección precoz de las mismas (fondo de ojo, cociente albúmina/creatinina en orina, exploración de pulsos distales y carotídeos, sensibilidad vibratoria, monofilamento y reflejos osteotendinosos).

6.6. Otros problemas médicos

Escoliosis: desviaciones axiales inferiores a 20° pueden beneficiarse de medidas higiénico-posturales, ejercicios de autocorrección y tonificadores de la musculatura paravertebral, abdominal y ejercicios respiratorios. Las desviaciones mayores de 30° precisan tratamiento con corsets a pesar de que, en ocasiones, la obesidad extrema hace imposible la adaptación del mismo. Por último, por encima de 50° son subsidiarias de tratamiento quirúrgico.

Osteoporosis: se aconseja realizar densitometría ósea a edad temprana para evitar el desarrollo de fracturas, promover el ejercicio físico y un aporte adecuado de vitamina D y calcio.

Trastornos del sueño: medidas dirigidas a mejorar la higiene del sueño (horarios, posturas, dieta). En caso de hipoventilación o apneas del sueño pueden estar indicados los sistemas de CPAP y BIPAP. En cuanto al empleo de melatonina como regulador del ritmo circadiano del sueño, la Guía de Práctica Clínica sobre trastornos del sueño en la infancia y adolescencia en Atención Primaria establece que no hay evidencia para recomendar su uso en menores de seis años.²⁸

Estrabismo: las gafas con o sin oclusión son frecuentemente el primer tratamiento. La oclusión consiste en la colocación de un parche sobre el ojo normal para forzar el uso del ambliope con el objeto de que su visión mejore y se iguale. Generalmente, la cirugía para la alineación se demora hasta que la visión del ojo ambliope se ha restablecido y estabilizado.

Problemas bucodentales: prestar atención a la higiene bucodental y seguir controles frecuentes por el odontólogo.⁸

6.7. Lenguaje y Habla

Es importante desarrollar terapias sobre el lenguaje y el habla que faciliten la capacidad de la articulación y favorezcan la adquisición de los hitos en el lenguaje que suelen estar retrasados en estos pacientes. La ayuda de un logopeda, especialmente en las primeras etapas, es muy beneficiosa. Ésta es útil incluso antes de que aparezca el lenguaje oral, ya que puede favorecer su inicio y minimizar los problemas de conducta asociados a las dificultades de comunicación.¹¹

6.8. Trastornos Psiquiátricos y Conductuales

Es necesaria la educación de los padres, la atención psicológica con intervención conductual, manejo de habilidades sociales y, en algunos casos, tratamiento farmacológico. Algunos fármacos empleados en el SPW son:

- **Topiramato:** su empleo puede mejorar las conductas autolesivas, las alteraciones de comportamiento, estado de ánimo y compulsiones (especialmente en el rascado compulsivo) además de tener efecto sobre la disminución del apetito por lo que también resultaría útil en el tratamiento de la obesidad. Se recomienda una dosis máxima diaria entre 100 y 200 mg.²⁵
- **Neurolépticos atípicos. Risperidona:** en pacientes con síntomas psicóticos o alteraciones graves del comportamiento.
- **Metilfenidato:** puede ser útil en el tratamiento del TDAH.
- **Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina:** mejoría de los comportamientos compulsivos así como trastornos afectivos.
- **Naltrexona:** agonista opioide que modula la dopamina indirectamente a través de neuronas GABAérgicas. Se ha reportado que puede ser eficaz para el tratamiento del rascado compulsivo.

Por otra parte, las técnicas conductuales centradas en la supresión de conductas maladaptativas y en la promoción de pautas útiles para interactuar con el entorno se han mostrado eficaces.²⁹

6.9. Anestesia

Los niños con SPW pueden presentar problemas con la anestesia general en relación con la depresión de la función respiratoria por lo que es absolutamente necesario que el anestesta sea convenientemente informado del diagnóstico antes de actuar para poder realizar un adecuado ajuste de la dosis de anestésicos. En procesos

quirúrgicos, el problema de la anestesia puede verse agravado si requieren intubación; pueden darse complicaciones como lesiones de la vía aérea, orofaringe o pulmones debido a posibles diferencias anatómicas y fisiológicas como vía aérea estrecha, falta de desarrollo de la laringe y tráquea, hipotonía, edema y escoliosis. Debe garantizarse una estrecha vigilancia postoperatoria durante, al menos, las 24 horas siguientes a la operación ya que el débil tono muscular y la aspiración crónica juegan un papel importante en las dificultades respiratorias tras la anestesia.³⁰

7. INVESTIGACIÓN Y FUTURO

7.1. Hallazgos en la Resonancia Magnética y Síndrome de Prader Willi

Estudios con resonancia magnética cerebral de alta resolución para investigar la morfología cerebral en los niños con los subtipos deleción y disomía, comparado con controles, establecen que los niños con SPW presentan una disminución del volumen del tronco cerebral, tendencia a tener menos sustancia blanca y área cortical total. Niños con disomía tienen un aumento de volumen de líquido cefalorraquídeo, agrandamiento de los ventrículos y aumento del grosor cortical.

Por otro lado, también se ha observado una hipoperfusión a nivel del cíngulo anterior y de la circunvolución del cíngulo lo cual se ha relacionado con la falta de empatía que presentan estos pacientes y que les dificulta la interacción con sus compañeros y la comprensión de su entorno social. También se ha asociado a la labilidad emocional y episodios de emoción incontrolada que les caracteriza así como la falta de motivación e iniciativa para la propuesta y realización de actividades. Otro estudio muestra imágenes de hipoperfusión en la región temporal lo que explicaría las dificultades existentes en cuanto al procesamiento auditivo y comprensión del lenguaje hablado.³¹

7.2. Tratamientos en Investigación

N- acetil-cisteína: actúa modulando los receptores de glutamato, neurotransmisor que parece estar relacionado con los comportamientos obsesivos y compulsivos por lo que modulando la vía glutaminérgica, pueden mejorar, en especial, el “*skin picking*”.

Oxitocina: los pacientes con SPW tienen una disminución significativa del número de neuronas productoras de oxitocina en el núcleo paraventricular del hipotálamo. El primer estudio con oxitocina en adultos con SPW se realizó en 2011 y en él se observó una menor tendencia a la tristeza, mayor confianza en los demás y una leve mejoría

en el comportamiento disruptivo. Un segundo estudio publicado en 2014 con pacientes entre 12 y 30 años no demostró mejoría en el comportamiento y, a dosis altas de oxitocina se evidenció un aumento de las rabietas. Son necesarios nuevos estudios en esta línea de investigación para establecer conclusiones significativas en cuanto a los beneficios de la oxitocina en el tratamiento del SPW.

Otra empresa farmacéutica planea iniciar un estudio con su fármaco **Carbetocina**. Su mecanismo de acción imita a la oxitocina mejorando tanto los problemas de comportamiento como el apetito exagerado.³²

Beloranib: un medicamento para el control de la obesidad que está mostrando esperanzadores resultados en lo que respecta al control de la obesidad asociada al SPW. Las conclusiones de un estudio aleatorizado de fase 3 han evidenciado que esta nueva molécula inhibe a la metionina aminopeptidasa 2 (MetAP2) disminuyendo la lipogénesis e incrementando la lipólisis (β -oxidación de los ácidos grasos) además de tener un efecto de saciedad sobre el hipotálamo consiguiendo una clara disminución de la masa ponderal de estos pacientes. Sin embargo, actualmente su desarrollo está clínicamente detenido tras haberse descrito varios casos de tromboembolismo en pacientes con este tratamiento.

Una nueva línea de estudio está trabajando con un péptido antagonista del receptor tipo 4 de la melanocortina (**MC4R**) cuyos efectos van dirigidos contra la obesidad.²⁵

8. SEGUIMIENTO

Se pueden establecer una serie de directrices en función de la edad que faciliten el seguimiento de los niños con Síndrome de Prader-Willi.

➤ Recién nacidos- 1 mes

- Confirmar diagnóstico de SPW.
- Revisar el crecimiento y desarrollo, problemas en la alimentación, valoración del fenotipo, la hipotonía y el hipogonadismo.
- Discutir la necesidad de sonda nasogástrica y el aumento de calorías en la fórmula.
- Derivar a un centro de Atención Temprana para su estimulación precoz.
- Informar, asesorar y apoyar a la familia.
- Revisar el riesgo de recurrencias en próximos embarazos y la disponibilidad de diagnóstico prenatal y consejo genético.

➤ **1 mes- 1 año**

- Confirmar el diagnóstico si no se ha hecho previamente.
- Emplear curvas de crecimiento específicas para SPW.
- Evaluar la presencia de criptorquidia.
- Administración de vacunas, al igual que al resto de los niños, a menos que existan contraindicaciones específicas.
- Comprobar la capacidad visual y derivar al oftalmólogo si fuera preciso.
- Revisión del déficit de GH y derivación al endocrino para valorar su administración.

➤ **1 año- 5 años**

- Prestar atención al estado de crecimiento y desarrollo.
- Supervisar los alimentos y conducta alimentaria y considerar la derivación a un nutricionista.
- Revisión anual de la audición y de la visión.
- Valoración anual de la escoliosis y del tono muscular.
- Prestar atención a la reducción en la salivación y el riesgo de caries. Considerar la necesidad de limpiezas dentales frecuentes.
- Preguntar por los síntomas relacionados con la apnea del sueño.
- Evaluación del comportamiento.
- Desarrollo de rutinas de carácter familiar en lo referente a conductas alimentarias y actividad física.

➤ **5 años- 13 años**

- Examen visual anual. Prestar atención a la recurrencia del estrabismo.
- Cribado tiroideo cada 2-3 años o antes si aparecen síntomas.
- Buscar señales de adrenarquia precoz.
- Valorar el desarrollo del niño y su situación escolar.

➤ **13 – 18 años**

- Examen físico haciendo hincapié en tensión arterial, insuficiencia cardiaca, edemas, escoliosis, osteoporosis.
- Evaluar peso, dieta y ejercicio.
- Buscar señales de alerta de desarrollo de psicosis o trastornos obsesivo-compulsivos.
- Discutir conductas compulsivas, incluyendo el consumo de tabaco.

- Evaluar el desarrollo puberal y la necesidad de suplementación con hormonas sexuales.
- Hablar sobre la sexualidad y la socialización, la necesidad y grado de supervisión y/o la necesidad de anticoncepción.³³

➤ **Adulto**

Resulta fundamental el buen control de los factores de riesgo cardiovascular en relación con la obesidad puesto que constituyen la principal causa de morbimortalidad en esta etapa.

- **Hipertensión Arterial:** la prevalencia es de un 40% aproximadamente. Debido a la coexistencia de factores de riesgo vascular es importante la monitorización de la presión arterial así como instaurar tratamiento antihipertensivo cuando sea necesario.
- **Dislipemia:** es más frecuente que en la población general y está fuertemente asociado a la obesidad que presentan estos pacientes, sin embargo, existen datos diferenciales respecto a la obesidad no sindrómica. Así pues, la presencia de hipertrigliceridemia es menos frecuente lo cual se ha relacionado con una menor prevalencia de insulinoresistencia.
- **Diabetes mellitus tipo 2:** ya comentada en su apartado correspondiente.³⁴

Tabla 3. Seguimiento por edades del paciente con Síndrome de Prader Willi. ^{33, 34}

	Prenatal	RN	INFANCIA		PREESCOLAR				6 -13 a	13-18 a	ADULTO
			6 m	12 m	2 a	3 a	4 a	5 a			
ANTROPOMETRÍA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
E. GENÉTICO		X	X	X	X	X					
DPM / CI		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
HIPOTONÍA		X	X	X	X	X					
HIPOGONADISMO		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
TTO HORMONAS SEXUALES									X	X	
OFTALMOLOGÍA		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ESCOLIOSIS					X	X	X	X	X	X	X
OSTEOPOROSIS									X	X	X
TIROIDES/GH/ CORTISOL		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FRCV (DM2, HTA, DLP)									X	X	X
CONSULTA ODONTOLÓGICA							X	X	X	X	X
POLISOMNOGRAFÍA							X	X	X	X	X
LOGOPEDIA FISIOTERAPIA/RHB		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PSIQUIATRÍA							X	X	X	X	X
CONSEJO GENÉTICO		X	X	X	X	X					

RN: recién nacido; DPM: desarrollo psicomotor ; CI: cociente intelectual

FRCV: factores de riesgo cardiovascular

DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipemia

RHB: rehabilitación

9. DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO

El diagnóstico de Síndrome de Prader Willi es muy infrecuente en el período neonatal. En esta etapa la hipotonía se considera una de las mayores manifestaciones clínicas junto con la escasa ganancia ponderal y la dificultad para la alimentación con la consecuente necesidad de técnicas especiales de alimentación como fue nuestro caso en el que se precisó sonda nasogástrica. Así pues, la hipotonía en el recién nacido obliga al neonatólogo a poner en marcha un diagnóstico diferencial amplio en el que se debe incluir siempre el SPW (algoritmo 1). Además, según los criterios clínicos de Gunay-Aygun, la presencia de hipotonía y succión débil desde el nacimiento son criterios suficientes para realizar un test inmediato de diagnóstico de SPW (tabla 2). En nuestro caso, además de éstos el paciente presentaba otros aspectos característicos como criptorquidia bilateral, dolicocefalia, frente amplia, paladar ojival, boca en carpa, asimetría ocular además de movimientos fetales tardíos y disminuidos durante el embarazo. Atendiendo en este sentido a los criterios más antiguos, los criterios de Holm, todos ellos en conjunto suman los 5 puntos necesarios en menores de 3 años para realizar una prueba genética que confirme el síndrome (tabla 1). Otro aspecto a destacar es la necesidad de realizar cesáreas como en nuestro caso ya que la mayoría serán partos distócicos con presentación de nalgas dada la escasez de movimientos fetales y la hipotonía.

En cuanto al diagnóstico, en un primer momento se descartó la enfermedad ante el resultado negativo del FISH lo que derivó en la realización de múltiples técnicas invasivas que podrían haberse evitado teniendo en cuenta que la estrategia de diagnóstico molecular inicial del síndrome pasa siempre por el test de metilación que es el que permite confirmar o descartar la enfermedad y que, en este caso, al tratarse de una disomía uniparental, el FISH no es capaz de detectarla y da un resultado negativo precisándose para ello el estudio de microsatélites. Por este motivo, en un segundo tiempo sí que se llega al diagnóstico puesto que se sigue el algoritmo propuesto (algoritmo 2).

Al ser una enfermedad evolutiva es preciso tener en consideración las principales complicaciones y manifestaciones clínicas que encontraremos a cada edad. La conocida evolución del síndrome en dos etapas claramente diferenciadas expuestas en el trabajo, son las mismas que hemos podido distinguir en nuestro paciente: en primer lugar una hipotonía neonatal que condicionó dificultades en la alimentación y una escasa ganancia ponderal manteniéndose en un p25 hasta el año y medio de vida a partir del cual gracias a la fisioterapia precoz mejora la alimentación y pasa al p50. Además, tal y como presentó nuestro paciente, las infecciones respiratorias de

repetición son otra característica común en estos niños durante los primeros meses de vida que requieren vigilancia estrecha dado que representan la principal causa de muerte en este período. Esta primera fase da paso a una segunda etapa de apetito insaciable e hiperfagia con un aumento progresivo del peso hasta la obesidad. Por otra parte es característico que estos pacientes presenten una longitud normal al nacimiento con una disminución relativa de la misma durante los primeros meses de vida: en este caso el paciente pasó de un p25-50 al nacer a un p3 a los 19 meses.

El retraso psicomotor es la norma al igual que en nuestro caso poniéndose de manifiesto desde los primeros meses de vida (sonrisa social a los 5 meses, sostén cefálico a los 10 meses, ausencia de sedestación activa y deglución de sólidos a los 11 meses). El cociente intelectual del paciente es acorde a lo descrito en la mayoría de niños con Prader Willi que presentan un retraso mental leve siendo el lenguaje el área con mayor limitación con un nivel de expresión oral inferior al de comprensión y una escritura deficiente por el bajo tono muscular. La integración escolar y la relación con los compañeros a veces puede verse comprometida, no así en nuestro caso. Se ha descrito una mayor prevalencia de patología psiquiátrica en pacientes con disomía uniparental materna que en nuestro paciente se reduce a obsesiones y compulsiones además de déficit de atención. No ha presentado trastornos afectivos como distimia o depresión hasta el momento.

Otros problemas médicos que ha presentado y que se relacionan con el SPW han sido: escoliosis, pies planos, estrabismo y alteraciones en la arquitectura del sueño. La insuficiencia suprarrenal central también puede aparecer en algunos casos debido a la disfunción hipotalámica pero nuestro paciente tiene cifras de cortisol normales [12.8 µg/dl (N: 5-25 µg/dl)]. En este sentido también pueden desarrollar un hipotiroidismo central o derivado del tratamiento con hormona de crecimiento. El perfil tiroideo del paciente es normal [TSH: 0.98 microU/ml (N: 0.55-4.78 microU/ml); T4 libre: 1.31 (N: 0.89-1.76 ng/dl)].

Respecto a las medidas terapéuticas aplicadas en nuestro caso y en relación con el SPW se encuentra en primer lugar el tratamiento por Atención Temprana desde las primeras semanas de vida con fisioterapia y rehabilitación que resultó fundamental para la mejora de la hipotonía y, en consecuencia, de la alimentación y psicomotricidad. Posteriormente, fue intervenido de criptorquidia mediante orquidopexia bilateral a los 3 años. En este sentido, se recomienda empezar con gonadotropina coriónica debido al riesgo que implica la anestesia en estos pacientes por el bajo tono y las particularidades anatómicas que tienen en cuanto a la vía aérea

e intubación. Además es aconsejable realizar la cirugía en los primeros dos años de vida.

A los 3 años y 9 meses comienza tratamiento con hormona de crecimiento (GH) pero se suspende por la aparición de procesos obstructivos respiratorios (SAOS) descritos en este trabajo dentro de las complicaciones asociadas al uso de GH. Se realiza adenoidectomía y amigdalectomía y se reintroduce de nuevo la GH a los 5 años previo chequeo físico y analítico del paciente a dosis de 0.6 mg/kg/día. Los resultados hasta el momento actual son comparables a los descritos en otros pacientes con Prader Willi tratados con hormona de crecimiento. Así pues la talla del paciente al inicio del tratamiento se encontraba en un p<3 y a los 12 años está en un p21 evidenciándose un efecto más marcado en el primer año de tratamiento. También se aprecia un incremento en la velocidad de crecimiento por lo que es posible que el paciente presente una talla final acorde con su respectiva talla genética. Durante los primeros años de tratamiento se mantiene relativamente un buen control del peso disparándose a partir del segundo año de GH coincidiendo con una disminución en la dosis por valores altos de la IGF-1 (gráfica 1). Como complicaciones derivadas del uso de la GH solo se describieron procesos obstructivos respiratorios que obligan siempre a la suspensión del tratamiento. No se objetivó en este tiempo progresión de la escoliosis y la función tiroidea es normal.

VARONES

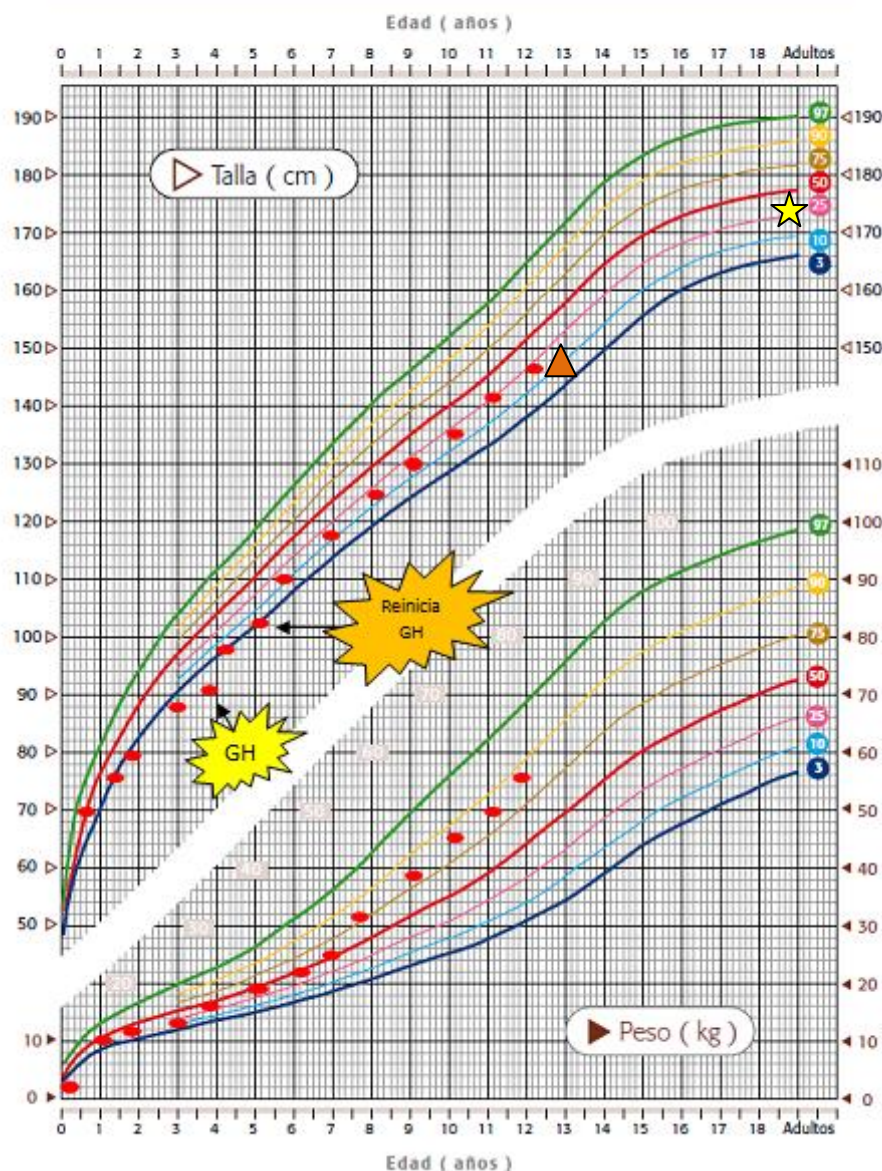


Fecha Nacimiento: / /

Nombre:

1º Apellido:

2º Apellido:



Gráfica 1. Gráfica evolución talla y peso del paciente.

Se trató el estrabismo con parche y actualmente lleva gafas por astigmatismo. Se encuentra en rehabilitación por la escoliosis y lleva plantillas para la corrección de los pies planos. En estos pacientes se recomienda seguimiento estrecho de la escoliosis dado que puede empeorar con la edad así como controles oftalmológicos periódicos.

En el ámbito educativo ha precisado adaptación curricular y educación especial como la mayor parte de los pacientes con SPW. Precisó logopeda desde una edad temprana lo cual supone uno de los principales puntos del tratamiento en esta enfermedad tal y

como se señala en este trabajo puesto que no solo tiene como objetivo mejorar problemas en la articulación y manejo del lenguaje sino que intenta favorecer la comunicación que en algunos casos puede suponer problemas con los compañeros surgiendo frustraciones y conflictos.

Los trastornos de conducta han sido tratados con risperidona y fluoxetina. Dentro de los fármacos mencionados a lo largo del trabajo, el topiramato podría considerarse una alternativa en el manejo de las compulsiones ya que además presenta un efecto positivo como regulador del apetito lo cual podría resultar interesante en nuestro caso ya que el paciente presenta obesidad.

Finalmente, teniendo en cuenta el esquema de seguimiento propuesto en este trabajo a la edad de 12 años que presenta nuestro paciente, los principales puntos de interés son los siguientes:

- **Evaluación del peso, dieta y ejercicio:** en nuestro caso se realiza control semestral del peso, índice de masa corporal y parámetros antropométricos. Se recoge en cada consulta el diario de comidas y actividad física. Además de esto se dan recomendaciones nutricionales y en relación al ejercicio físico.
- **Evaluar el desarrollo puberal y la necesidad de suplementación con hormonas sexuales:** actualmente el paciente presenta cifras bajas de testosterona [<0.2 ng/ml (N: <1.0 ng/ml) y LH [0.28 mU/ml (N: $0.8-7.6$ mU/ml)], sin embargo, de momento no se ha planteado el tratamiento sustitutivo con testosterona puesto que lo ideal es iniciarlo en varones mayores de 14 años con edad ósea superior a 12,5 años. Cuando se plantee, se llevará a cabo según lo descrito en el apartado de hipogonadismo al que hago referencia en este trabajo.
- **Examen visual anual y control de la escoliosis** por traumatología.
- **Búsqueda de señales de alerta de desarrollo de psicosis o trastornos obsesivo-compulsivos:** actualmente estable y control de obsesiones con tratamiento y en seguimiento por psiquiatría.
- **Control de la osteoporosis:** realización de densitometrías óseas periódicas. La última se realizó a los 11 años con un T-Score normal.

- **Estudio de los trastornos del sueño:** actualmente no presenta alteraciones en la arquitectura del sueño. Realizar polisomnografías si aparecen apneas u otros trastornos respiratorios.
- **Control de factores de riesgo cardiovascular:** este es el apartado más importante teniendo en cuenta que la intervención precoz a este nivel permite reducir la incidencia de complicaciones en la edad adulta. En este sentido en nuestro paciente se realizan analíticas anuales para control de cifras de colesterol, triglicéridos, glucosa y hemoglobina glicosilada.

Diabetes: No se ha descrito hasta el momento diabetes mellitus 2 ni intolerancia a los hidratos de carbono. No obstante, en la última analítica presenta cifras de glucemia basal elevadas (104 mg/dl; N: 60-100 mg/dl) y hemoglobina glicosilada en el límite superior de la normalidad (5.7%; N: 4.6-5.75 %) que habrá que vigilar estrechamente. No se ha pautado tratamiento farmacológico pero se incide en la importancia de llevar una dieta equilibrada y realizar ejercicio diario.

Dislipemia: los niveles de colesterol total están por encima de los valores de referencia para su edad (217 mg/dl; N: 100-200 mg/dl) y los LDL se encuentran en el límite superior (129 mg/dl; N:100-130 mg/dl).

10. CONCLUSIONES

La hipotonía neonatal constituye un reto diagnóstico dado que numerosas enfermedades del recién nacido se presentan de este modo, sin embargo ésta se considera una de las mayores manifestaciones clínicas en esta etapa por lo que ante toda hipotonía neonatal debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial el síndrome de Prader Willi evitando así la práctica de estudios innecesarios.

Dado que es una enfermedad evolutiva, el diagnóstico clínico no siempre es fácil puesto que los hallazgos y características clínicas típicas se irán desarrollando con la edad y ello puede condicionar en ocasiones retrasos en el diagnóstico. En este sentido los criterios de Gunay-Aygun suponen una ventaja con respecto a los clásicos criterios de Holm. La estrategia de diagnóstico inicial pasa por el test de metilación que permitirá confirmar o descartar el síndrome. La detección de la alteración genética implicada permite establecer diferencias clínicas y, consecuentemente, contribuye a un mejor abordaje de la enfermedad.

El diagnóstico precoz de la enfermedad resulta esencial para comenzar cuanto antes una atención especializada y un tratamiento integral y multidisciplinar que debe comprender la estimulación precoz y rehabilitación, logopedia, ortopedia e intervención en los trastornos de la conducta así como apoyo educativo, laboral y familiar.

Los cambios en el estilo de vida que afectan a la alimentación y a la actividad física constituyen uno de los pilares del tratamiento ya que la obesidad y las complicaciones derivadas de ésta (diabetes mellitus 2, hipertensión arterial, dislipemia) son las principales causas de morbilidad en el adulto.

El tratamiento con hormona de crecimiento (GH) debe iniciarse en la infancia de forma precoz prestando especial atención a la aparición de signos de obstrucción de vías aéreas superiores e infecciones respiratorias. La GH mejora la talla, composición corporal y velocidad de crecimiento siendo los resultados mucho mayores durante el primer año de tratamiento.

El principal objetivo del seguimiento en la edad adulta radica en un buen control de los factores de riesgo cardiovascular.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Zafra Anta M, Muñoz Calonge A, Medino Muñoz J. Epónimos en pediatría: ¿Quiénes fueron Prader, Willi y Labhart?. *Humanidades en Pediatría*. 2014; 38(3):138-145.
2. Prats JM. Enfoque diagnóstico del niño hipotónico. Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces de Vizcaya. Asociación Española de Pediatría; 2008.77-78.
3. Buiting K. Prader-Willi syndrome and Angelman syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2010;154(3):365-376.
4. Márquez G, Montecinos F, Moya F. Síndromes de Prader-Willi y de Angelman: aspectos genéticos. *Medwave*. 2004; 4(11):115-19.
5. D'Angelo C, Da Paz J, Kim C, Bertola D, Castro C, Varela M et al. Prader-Willi-like phenotype: investigation of 1p36 deletion in 41 patients with delayed psychomotor development, hypotonia, obesity and hyperphagia, learning disabilities and behavioral problems. *European Journal of Medical Genetics*. 2006; 49(6):451-460.
6. Garnacho C. Diagnóstico del síndrome de Prader-Willi. *Medicina Clínica*. 2009; 133(17):665-666.
7. Gunay-Aygun M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan M, Cassidy S. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised. *Pediatrics*. 2001; 108(5):92.
8. Angulo M, Butler M, Cataletto M. Prader-Willi syndrome: a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015; 38(12): 1249-1263
9. Emerick, J, Vogt K. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2013; 2013(1):14.

10. Butler M, Sturich J, Lee J, Myers S, Whitman B, Gold J et al. Growth standards of infants with Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011; 127(4): 687-95.
11. Martínez L, Muñoz J, García E. El síndrome de Prader-Willi: Características cognitivas e implicaciones educativas. *Psicología Educativa*. 2010;16(1):41-51.
12. Rosell-Raga I. Fenotipos conductuales en el Síndrome de Prader Willi. *Revista Neurología*. 2003; 36 (1): 153-157.
13. Vogels A, Hert M, Descheemaeker M, Govers V, Devriendt K, Legius E et al. Psychotic disorders in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2004; 127(3):238-243.
14. Verhoeven W. Prader-Willi syndrome: the psychopathological phenotype in uniparental disomy. *Journal of Medical Genetics*. 2003; 40(10):112.
15. Ramsden S, Clayton-Smith J, Birch R, Buiting K. Practice guidelines for the molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes. *BMC Medical Genetics*. 2010; 11(1):70.
16. Poyatos D, Camprubí C, Gabau E, Nosas R, Villatoro S, Coll M et al. Síndrome de Prader Willi: estudio de 77 pacientes. *Medicina Clínica*. 2009; 133 (17): 649-656.
17. Procter M. Molecular diagnosis of Prader-Willi and Angelman syndromes by Methylation-Specific Melting Analysis and Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification. *Clinical Chemistry*. 2006; 52(7): 1276-1283.
18. Yturriaga R. Síndrome de Prader Willi. *Revista Española de Endocrinología Pediátrica*. 2010; 1(1): 71-73.
19. Lind van Wijngaarden R, Klerk L, Festen D, Duivenvoorden H, Otten B, Hokken-Koelega A. Randomized controlled trial to investigate the effects of Growth Hormone treatment on scoliosis in children with Prader-Willi Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94(4):1274-1280.

20. Miller J, Shuster J, Theriaque D, Driscoll D, Wagner M. Sleep disordered breathing in infants with Prader Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009; 5(5): 448-453.
21. Tauber M, Hokken-Koelega A, Hauffa B, Goldstone A. About the benefits of growth hormone treatment in children with Prader Willi syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 2009; 154(5):778.
22. Tauber M. Comment prescrire et surveiller le traitement par hormona de croissance dans le syndrome de Prader-Willi. *Archives de Pédiatrie*. 2003; 10 (1): 90-91.
23. Vogt K, Emerick J. Growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome. *Diseases*. 2015; 3(2):56-67.
24. Smathers S, Wilson J, Nigro M. Topiramate effectiveness in Prader-Willi syndrome. *Pediatric Neurology*. 2003; 28(2):130-133.
25. Fujioka K. Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015;17 (11):1021-1032.
26. Radicioni A, Di Giorgio G, Grugni G, Cuttini M, Losacco V, Anzuini A et al. Multiple forms of hypogonadism of central, peripheral or combined origin in males with Prader-Willi syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2011;76 (1):72-77.
27. Salehi P, Hsu I, Azen C, Mittelman S, Geffner M, Jeandron D. Effects of Exenatide on weight and appetite in overweight adolescents and young adults with Prader-Willi syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(4):1008-16.
28. Ugarte Libano R. Insomnio infantil en Atención Primaria: Curso de Actualización Pediátrica. 2015;3:117-128.

29. Tauber M, Bonnot O, Cohen D, Thuilleaux D, Consoli A, Cabal S. Psychotropic treatments in Prader-Willi syndrome: a critical review of published literature. *European Journal of Pediatrics*. 2015; 175(1):9-18.
30. Lam H, Landsman I. Are children with Prader Willi syndrome at higher risk for anesthetic complications?. *Pediatric Anesthesia*. 2014;24(4):457-459.
31. Mantoulan C, Payoux P, Diene G, Glattard M, Rogé B, Molinas C et al. PET scan perfusion imaging in the Prader-Willi syndrome: new insights into the psychiatric and social disturbances. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010;31(1):275-282.
32. Tauber M, Mantoulan C, Copet P, Jauregui J, Demeer G, Diene G et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with Prader-Willi syndrome: a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011;6(1):47.
33. McCandless S. Clinical report- health supervision for children with Prader- Willi syndrome. *Pediatrics*. 2011;127(1): 195-204.
34. Solá-Aznar J, Giménez-Pérez G. Abordaje integral del síndrome de Prader-Willi en la edad adulta. *Endocrinología y Nutrición*. 2007;53 (3):181-189.